



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 2023

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. OMJJARA (momélotinib) — Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer au momélotinib, avec le Docteur Drevon que nous faisons entrer.

(Monsieur le Docteur Louis Drevon rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Drevon.

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Drevon en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons donc voir le momélotinib qui va nous être présenté par notre chef de projet. Nous aurons ensuite la contribution de l'association Vivre avec une NMP. Ensuite, Monsieur Drevon aura la parole et nous avons deux rapporteurs internes, le Professeur Castaigne et le Professeur Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'accès précoce de la spécialité OMJJARA à base de momélotinib en comprimé pelliculé. Il s'agit d'un inhibiteur de JAK. L'ANSM a rendu un rapport bénéfice/risque positif dans l'indication suivante : le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle, en échec ou intolérants aux autres inhibiteurs de JAK.

Pour information, cette spécialité a fait l'objet d'un accès compassionnel préalable et aurait concerné une vingtaine de patients.

Je laisserai nos experts revenir sur la stratégie thérapeutique. L'allogreffe est à ce jour le seul traitement qui est potentiellement curatif mais il est à noter qu'un certain nombre de patients ne sont pas éligibles à cette allogreffe et en cas d'une symptomatologie qui impacte la qualité de vie, et selon le niveau de risque de la myélofibrose, un traitement systémique pourra être proposé.

Dans le cadre de cette demande, il est à noter que deux inhibiteurs de JAK ont déjà l'AMM dans cette indication : JAKAVI, le ruxolitinib, et INREBIC, le fédératinib.

Le laboratoire a déposé les données de trois études cliniques et nous allons surtout nous intéresser à deux d'entre elles. Il s'agit d'abord de l'étude SIMPLIFY-2, étude de phase 3 de supériorité randomisée en ouvert, comparative versus le meilleur traitement disponible. Elle a inclus 156 patients symptomatiques qui étaient donc atteints de myélofibrose primitive ou secondaire et qui étaient tous précédemment traités par ruxolitinib. Il est à noter que dans cette étude, aucune période de wash-out n'était prévue, donc les patients précédemment sous ruxolitinib passaient directement au momélotinib s'ils étaient dans le groupe expérimental ou alors à un traitement disponible s'ils étaient dans le groupe comparateur.

Il est à noter que 90 % environ des patients du groupe meilleur traitement disponible étaient traités par ruxolitinib.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse splénique à la semaine 24, qui correspondait à la proportion de patients avec une diminution de la splénomégalie d'au moins 35 % par rapport à l'inclusion. Il est à noter qu'aucune différence significative n'a été démontrée sur ce critère principal. De ce fait, les critères secondaires hiérarchisés ne seront pas détaillés.

La qualité de vie était exploratoire avec le questionnaire EQ-5D. En termes de tolérance, je laisserai nos experts revenir sur ce point. Il s'agit d'un anti-JAK avec un profil de tolérance que l'on connaît, notamment avec une hématotoxicité.

Le laboratoire a soumis également les données de l'étude MOMENTUM, une autre étude de phase 3 de supériorité, cette fois en double aveugle, comparative versus le danazol chez 195 patients symptomatiques qui étaient tous également précédemment traités par ruxolitinib. Il est à noter que dans cette étude MOMENTUM, une période de wash-out de 3 semaines était prévue entre le ruxolitinib et la mise sous traitement par danazol ou par momélotinib.

Deux cocritères de jugement principaux ont été définis. Il y avait tout d'abord le taux de réponse selon le score total des symptômes. C'était un calcul de score qui était réalisé selon un questionnaire validé, le questionnaire MFSAF à la semaine 24. C'est un questionnaire qui va évaluer plusieurs items de la maladie. Il y a la fatigue, les sueurs nocturnes, le prurit, l'inconfort abdominal, les douleurs sous les côtes, la satiété précoce et les douleurs osseuses. C'est un score qui va de 0 à 70.

Pour ce premier critère, la supériorité de momélotinib a été démontrée avec environ un quart des patients qui ont rapporté une diminution d'au moins 50 % du score versus environ 10 % dans le groupe danazol.

Le deuxième cocritère de jugement principal était le taux d'indépendance transfusionnel qui correspondait aux patients qui étaient considérés comme indépendants des transfusions sanguines au cours des 12 dernières semaines de la période de traitement. Là, aucune différence significative n'a été démontrée. On avait 30 % des patients qui étaient considérés comme indépendants transfusionnels dans le groupe momélotinib versus 20 %. Il est à noter que le protocole prévoyait de tester la non-infériorité de momélotinib versus le danazol sur ce critère-là, mais je laisserai Sylvie Chevret revenir sur l'interprétation de ce test.

La qualité de vie a été explorée au moyen de ce critère principal de score total des symptômes, mais il était également prévu de l'analyser via le questionnaire spécifique EORTC QLQ-C30 qui est exploratoire. En termes de tolérance, je laisserai les experts nous dire un mot.

Je vous avais parlé de trois études au départ. La troisième étude est SIMPLIFY-1, qui ne sera pas décrite puisqu'elle concerne des patients qui étaient naïfs de tout traitement par inhibiteurs de JAK. On n'est donc pas dans le périmètre de la présente demande d'accès précoce.

Le plan de développement est terminé. Aucune autre étude n'est prévue dans cette indication-là. En termes de PUT-RD, j'ai peu de commentaires. Les variables d'efficacité qui seraient sélectionnées en cas d'octroi d'accès précoce seraient :

- le nombre de transfusions sanguines que les patients ont durant la période de traitement ;
- l'évolution de la taille de la rate ;
- en questionnaire PROM, le questionnaire MFSAF dont je vous ai parlé tout à l'heure.

Avant de laisser la parole à nos experts, voilà quelques points de discussions qui seront repris :

- l'absence de données en termes de survie globale avec un recul qui est encore faible dans cette étude ;
- le bénéfice en termes d'indépendance transfusionnelle qui n'a pas été démontré malgré une non-infériorité, et je laisserai Sylvie Chevret revenir dessus ;
- le bénéfice en termes de réduction de la splénomégalie qui n'a pas été démontré dans l'étude SYMPLIFY-2 et une interprétation rendue difficile dans l'étude MOMENTUM étant donné ce problème de non-infériorité ;
- le choix du danazol comme comparateur dans l'étude MOMENTUM, sur lequel les experts reviendront ;
- le positionnement du momélotinib qui ne peut être fait par rapport au fédératinib (INREBIC), qui est un anti-JAK également indiqué dans cette indication en cas d'échec au ruxolitinib ;
- les données de tolérance limitées, en termes de recul, avec encore un manque de suivi malgré une période de suivi qui allait jusqu'à 48 semaines pour l'étude MOMENTUM.

Je vais laisser la parole à Jean-Pierre pour la contribution.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Vivre avec la NMP est une association très récente puisqu'elle a été créée en octobre 2021. Elle est non agréée et ne peut pas l'être puisque je rappelle qu'il faut au moins trois exercices complets. Elle a quand même 500 adhérents et 800 soutiens. Elle apporte à la contribution une étude à laquelle plus de 170 patients ont répondu, avec une majorité de femmes.

Sur la symptomatologie, ce qui ressort sous forme de graphique, je cite les premiers, c'est la fatigue chronique, les douleurs osseuses et musculaires, les troubles de la mémoire et de la concentration, les insomnies. Après, viennent surtout la douleur et les fourmillements. Elle cite un PROM, MPN 10, développé par spotlightsonMPN, et un autre développé par NOVARTIS.

Il y a un impact sur la vie de famille, la vie sociale, la vie professionnelle. On n'a pas trop de détails. Elle cite les deux traitements, ruxolitinib et fédératinib, les deux anti-JAK2, mais elle souligne qu'ils entraînent une anémie ou aggravent une anémie existante et donc ne couvrent pas les besoins et les personnes atteintes d'anémies sévères nécessitent parfois des transfusions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Pierre, j'apprends qu'il y a une coupure d'électricité à Saint-Louis, ce qui fait que deux de nos experts sont déconnectés. Nous allons attendre qu'ils soient là avant de reprendre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Monsieur Drevon vient de m'envoyer un message. Il y a une coupure générale, donc cela tombe vraiment au mauvais moment, mais il est en train de se reconnecter. Monsieur Drevon est reconnecté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous poursuivons avec la contribution de l'association par Jean-Pierre Thierry.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Sur les critères, ils citent que c'est une maladie rare. Ils reprennent les chiffres de la Société française d'hématologie pour dire qu'il y a 200 à 400 nouveaux malades pour la France entière. Ils reviennent sur les limites du ruxolitinib notamment, qui est le plus utilisé, qui fait disparaître la fibrose existante mais entraîne une anémie et une numération plaquettaire basse. Ils citent également l'hydroxyurée et la radiothérapie, là aussi avec des risques d'infection.

Ils écrivent, sur le nouveau produit, que cette innovation réside dans le fait qu'il traite à la fois les symptômes de la maladie, de la splénomégalie et de l'anémie modérée et sévère, ce qui n'est pas apporté par un seul et unique traitement aujourd'hui. Voilà ce qui est repris dans la synthèse.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous, Monsieur Drevon.

M. le Pr DREVON.- Concernant la myélofibrose et son caractère grave, rare ou invalidant, c'est une maladie qui, en termes de gravité, a une survie médiane globale très variable, entre 1 an et plus de 20 ans. Cela dépend des types de myélofibrose et surtout du score pronostique. On peut noter que lorsqu'on utilise le score pronostique DIPSS, qui est le score utilisé dans les études, le score le plus utilisé, entre 60 % et 65 % des patients ont un score DIPSS intermédiaire 2 ou élevé avec, chez ces patients-là, une survie médiane entre 1,5 et 4 ans.

Concernant la rareté de la myélofibrose, c'est une maladie plutôt rare avec une incidence entre 0,3 et 0,5 pour 100 000 habitants par an et une prévalence comprise, selon les études, entre 0,5 et 2,7 pour 100 000 habitants. Enfin, concernant son caractère invalidant, c'est une maladie qui est invalidante, avec une splénomégalie souvent majeure, symptomatique et très gênante pour les patients, des signes généraux également très fréquents, avec des sueurs nocturnes, un amaigrissement et une fièvre, une anémie souvent importante qui nécessite des transfusions itératives, des allers-retours itératifs à l'hôpital, tout ceci entraînant une altération importante de la qualité de vie. Oui, la myélofibrose est une maladie grave, rare et invalidante.

Concernant la stratégie thérapeutique actuelle, elle dépend du score de risque et de la présence ou non de symptômes. Schématiquement, en cas de risque faible ou intermédiaire 1 selon le score DIPSS et en l'absence de symptômes, c'est-à-dire de splénomégalie symptomatique, signes généraux et anémie, on peut se contenter de faire une simple surveillance.

En cas de risque intermédiaire 2 ou élevé, idéalement, il y a une indication à faire une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais en pratique, c'est une maladie qui touche les patients avec un âge médian plutôt de 70 ans donc il y a peu de patients qui y sont éligibles en raison à la fois de leur âge et de leurs comorbidités, il faut qu'il y ait un donneur pour l'allogreffe.

Finalement, on se retrouve souvent dans une situation où on ne peut pas proposer l'allogreffe. En cas de risque faible ou intermédiaire 1 et symptomatique, c'est-à-dire en présence de splénomégalie, de signes généraux ou d'anémie, ou bien en cas de risque intermédiaire 2 ou élevé et absence de possibilité d'allogreffe, ce qui est donc le cas le plus fréquent, on va utiliser d'autres traitements qui vont dépendre des symptômes prédominants, qui sont d'ailleurs souvent associés.

En présence de splénomégalie, de signes généraux et évidemment de prurit, on utilise en première ligne un inhibiteur de JAK qui sera le ruxolitinib en pratique. C'est le plus ancien et le mieux toléré, avec un succès dans 30 % à 45 % des cas sur la splénomégalie et les symptômes, mais c'est un traitement qui doit être arrêté et qui finit par être arrêté en vie réelle chez 40 % des patients après 3 ans en raison d'un arrêt de l'efficacité ou en raison de toxicités.

En deuxième ligne, on peut utiliser un autre inhibiteur de JAK, en l'occurrence le fédératinib qui a l'AMM. En deuxième ligne, il a une efficacité modérée chez environ 30 % des patients. Il marche sur la splénomégalie notamment, mais au prix d'une aggravation des cytopénies et d'effets indésirables digestifs. S'il y a un échec de ces deux lignes, on est très embêté et on n'a pas grand-chose à proposer. S'il y a une hyperleucocytose associée, on peut donner un peu d'hydroxyurée, mais il n'a pas d'efficacité sur les signes généraux et souvent peu d'efficacité sur la splénomégalie donc on est un peu coincé.

En présence d'anémie, en première ligne, on peut utiliser des agents stimulants de l'érythropoïèse, de l'EPO, qui marche chez 25 % à 45 % des patients, mais en général pendant une durée assez courte, entre 6 et 12 mois. En deuxième ligne, théoriquement, on a la possibilité d'autres traitements, notamment le danazol, mais qui est modérément efficace, avec un faible niveau de preuve. Ce sont des études rétrospectives qui montrent cette efficacité. Ont été décrites également l'utilisation de thalidomide et celle de lénalidomide mais qui sont peu efficaces et surtout très mal tolérés donc en pratique, on ne les utilise pas.

Enfin, en cas d'échec de ces deux lignes, avec une hémoglobine inférieure à 8, qui est une situation très fréquente, le patient a besoin de transfusions itératives. Encore une fois, souvent, on se retrouve avec des patients qui ont à la fois la splénomégalie et les signes généraux et une anémie. Dans tous les cas, évidemment, on peut proposer une inclusion protocolaire à ces patients.

Existe-t-il des alternatives thérapeutiques en cas d'échec ou d'intolérance au ruxolitinib ? Oui, il y a le fédératinib mais avec une efficacité modérée et au prix d'effets secondaires digestifs et d'une aggravation des cytopénies.

Concernant le momélotinib et notamment les deux études sur lesquelles nous nous penchons, à savoir l'étude SIMPLIFY-2 et MOMENTUM, premièrement, est-ce que la population dans les

études est représentative de la population étudiée ? Oui, plutôt. Ce sont des patients qui sont assez graves, avec entre 78 % et 93 % des patients qui ont un score pronostique intermédiaire 2 ou élevé. Par ailleurs, ils ont en plus une anémie sévère avec seulement 13 % à 30 % des patients qui sont en indépendance transfusionnelle.

Concernant le choix des comparateurs, dans l'étude SIMPLIFY-2, c'est le meilleur traitement disponible, qui était donc le ruxolitinib dans près de 90 % des cas, ce qui est finalement assez représentatif de la vie réelle parce qu'en général, avec les inhibiteurs de JAK on craint un rebond de la maladie donc on a du mal à les arrêter. Ceci dit, maintenant, on utilise plutôt le fédératinib parce qu'il est disponible. En tout cas, on l'essaie au moins à l'heure actuelle.

Pour l'étude MOMENTUM, le comparateur utilisé est le danazol, qui pour le coup est assez peu représentatif de la vie réelle, déjà parce qu'il ne marche pas si bien que cela sur l'anémie et en plus il n'a absolument pas d'efficacité sur la splénomégalie et les signes généraux, donc on ne prend pas du tout en compte ce symptôme-là chez les patients.

Concernant la pertinence clinique des critères de jugement principaux et secondaires, le critère principal et le critère secondaire dépendent des études, mais en gros, sont utilisés :

- la réduction du score de symptôme, qui est un critère pertinent car l'altération de la qualité de vie en cas de myélofibrose avancée est vraiment au premier plan chez les patients ;
- la réduction de la splénomégalie, qui est un critère pertinent aussi car le patient est souvent gêné et d'ailleurs, il comprend 3 items sur 7 dans le score de qualité de vie MFSAF, et c'est vraiment un point important pour les patients ;
- le taux d'indépendance transfusionnelle, qui est aussi pertinent parce que c'est assez lourd logistiquement parlant d'avoir des transfusions itératives toutes les deux semaines à l'hôpital.

Ensuite, concernant la quantité d'effet observée, sur la réduction du score de symptôme supérieure ou égale à 50 % par rapport à la base line, on observe cette réduction chez 25 % à 26 % des patients dans les deux études. C'est une quantité d'effet qui me semble suffisante contre le danazol, même si on sait que le danazol ne marche pas tellement sur cette réduction des symptômes, mais c'est surtout important contre le ruxolitinib, même si c'est statistiquement discutable puisque c'était un critère secondaire et que le critère principal n'avait pas été rempli.

Concernant la réduction de la splénomégalie supérieure ou égale à 35 %, on l'observe chez 7 % à 22 % des patients. C'est un effet qui est présent mais qui est modeste contre le danazol, mais contre le danazol cela se discute parce qu'il y a eu ce wash-out initial qui a pu faire réaugmenter la splénomégalie chez les patients, donc si on remet un inhibiteur de JAK, cela redescend. L'effet est donc sans doute un peu surévalué.

Il n'y a pas d'effet sur la splénomégalie contre le meilleur traitement disponible, à savoir le ruxolitinib, dans 90 % des cas, mais on a une certaine stabilité de la splénomégalie. En tout cas, il n'y a pas d'aggravation par rapport au ruxolitinib lorsqu'on met le momélotinib.

Enfin, concernant l'obtention ou le maintien d'une indépendance transfusionnelle, que l'on observe chez 30 % à 43 % des patients, c'est une quantité d'effet qui me semble suffisante dans l'absolu. On part d'une indépendance transfusionnelle bien inférieure, donc il y a quand même une petite amélioration pour les patients, mais contre le danazol on a seulement une non-infériorité et cette amélioration de l'indépendance transfusionnelle est statistiquement discutable dans l'étude SIMPLIFY puisque c'était un critère secondaire et que le critère principal n'avait pas été validé.

Enfin, concernant la tolérance, on observe une augmentation de la fréquence des effets indésirables digestifs, notamment la diarrhée et les nausées chez 15 % à 30 % des patients, alors qu'avec le ruxolitinib, c'est plutôt chez 5 % à 20 % des patients, mais on voit que c'est moins qu'avec le fédératinib qui entraîne des effets indésirables digestifs notamment au début chez 50 % à 60 % des patients et qui nécessite même de mettre en place des traitements préventifs pour éviter les nausées et les diarrhées.

Il y a peut-être une augmentation de la survenue de neuropathie périphérique qui reste de grade 1 ou 2 chez entre 5 % et 10 % des patients, mais cela n'a pas été confirmé dans l'étude MOMENTUM, donc cela ne semble pas être un signe d'alerte. Enfin, il n'y a pas de signal sur le long terme concernant une augmentation des effets secondaires néoplasiques, infectieux ou cardiovasculaires en sachant que dans la myélofibrose, il y a de toute façon une incidence importante des événements notamment infectieux et cardiovasculaires avec traitement ou pas.

Pour le caractère innovant de la spécialité, s'agit-il d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients ? À mon sens, c'est plutôt oui. Il y a une amélioration significative de la qualité de vie, c'est sûr. Il y a peut-être une amélioration modérée du taux d'hémoglobine et des besoins transfusionnels notamment contre le ruxolitinib qui serait utilisé sinon, tout en permettant un maintien de l'efficacité sur la splénomégalie, alors que si on arrête les inhibiteurs de JAK, il y a un risque de majoration de cette splénomégalie.

Est-ce que ce médicament présente un plan de développement adapté avec des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice ? Je dirais plutôt oui, avec deux études de phase 3, randomisées en double aveugle, de bonne qualité.

Est-ce que cela comble un besoin médical non couvert ou insuffisamment couvert ? Oui, certainement, puisqu'il n'y a qu'une seule alternative thérapeutique, le fédératinib, mais avec un profil de tolérance peut-être un peu moins favorable avec notamment des effets indésirables digestifs et des cytopénies. Pour moi, le médicament est plutôt présumé innovant, avec les limites dites précédemment quand même.

Enfin, la mise en œuvre du traitement peut-elle être différée ? Non. Si on attend trop, il y a un risque pour le patient d'une aggravation rapide des symptômes, notamment les signes généraux, la splénomégalie, l'anémie, avec une altération importante de la qualité de vie.

Voilà pour moi.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je vais essayer d'aller vite. Un certain nombre de choses ont été dites. Concernant l'indication, comme vous le voyez, je l'ai exprimé en mettant ce qui avait été barré dernièrement, c'est-à-dire qu'au début, au niveau du dépôt de dossier à l'Europe pour l'AMM, il avait été recommandé de mettre dans l'indication « traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie et de l'anémie modérée à sévère » et finalement, en dernière minute, le traitement de l'anémie modérée à sévère n'a pas été mis dans l'indication.

Par contre, il est noté que c'est chez des patients présentant une anémie modérée à sévère, ce qui exprime bien le problème du laboratoire pour arriver à faire coller une indication correcte par rapport aux résultats qui vous ont été montrés et que je vais continuer à vous montrer.

D'autre part, vous voyez que c'est chez des patients en échec de traitement, donc au moins en deuxième ou troisième ligne.

Je vais tout de suite vous parler du contexte, c'est-à-dire des points négatifs du dossier. J'ai eu beaucoup de mal quand j'ai étudié ce dossier parce que c'est franchement difficile. D'abord, l'indication est changeante, comme je viens de vous le montrer, ce qui est quand même un peu ennuyeux.

Ensuite, on a dans ce dossier une étude MOMENTUM qui est la troisième étude qui a été faite chronologiquement, qui est présentée comme une étude pivot. Le dossier présente l'étude SIMPLIFY-1, c'est-à-dire l'étude qui a été faite chez des patients naïfs de tout traitement, comme étude support et qui ne nous concerne pas aujourd'hui. Par contre, l'étude SIMPLIFY-2, qui avait été faite chez des patients en deuxième ligne, et dont les résultats sont négatifs, n'est pas présentée dans le dossier et est simplement mise en annexe. Le CSR est mis en annexe. J'ai trouvé qu'il était un peu bizarre d'enlever une étude parce que les résultats étaient négatifs et de mettre en support une étude dans l'indication qui n'est pas celle retenue pour la demande d'accès précoce.

Les deuxièmes points négatifs concernent surtout l'étude MOMENTUM, donc l'étude pivot, et comme vous l'avez vu, le choix du comparateur est le danazol. Cela pose un problème parce que c'est un médicament que j'ai qualifié d'antique, en pratique très peu ou pas utilisé, qui a une toxicité endocrinienne que je ne vous détaille pas, avec de l'hirsutisme chez la femme, mais aussi hépatique chez les patients qui ont plusieurs facteurs de risque pour faire des toxicités hépatiques. Ils ont souvent des foies cardiaques et une hémochromatose post-transfusionnelle.

Par ailleurs, si l'objectif principal de l'étude MOMENTUM avait été un effet sur l'anémie, on aurait pu éventuellement considérer que le choix du danazol aurait été justifié, mais l'objectif principal de l'étude MOMENTUM était la réduction des signes inflammatoires et on sait qu'évidemment, c'est quelque chose que l'on va atteindre avec un anti-JAK 2 et par contre, on ne va pas l'atteindre avec le danazol. C'est donc pour moi un comparateur qui n'est pas pertinent dans cette étude.

Au niveau des critères d'inclusion, on a un problème avec toutes ces études, c'est que l'on n'a pas bien caractérisé ce qu'est un patient en échec ou intolérant à un traitement par anti-JAK.

Aucune des études ne le précise de façon stricte. Il y a donc certainement un flou dans les inclusions de ces patients. D'autre part, certaines mesures avant inclusion sont discutables, en particulier le wash-out. On voit que la différence entre les deux études qui ont été faites en première ligne tient beaucoup à ce wash-out.

Dans l'étude SIMPLIFY 2, il n'y avait pas eu de wash-out. C'est-à-dire que les patients qui étaient sous ruxolitinib, c'est-à-dire tous les patients parce que cela faisait partie des critères d'inclusion, continuaient dans le bras ruxolitinib le traitement et les patients qui étaient randomisés dans le bras momélotinib faisaient le switch entre ruxolitinib et momélotinib mais sans wash-out, ce qui représentera certainement ce qui va se passer dans la vie réelle, puisqu'on ne s'amuse pas à interrompre les traitements, même partiellement efficaces, pour pouvoir observer un rebond des signes inflammatoires et de la splénomégalie, rebond qui est connu après l'arrêt du ruxolitinib, afin de bien voir que le traitement qu'on va donner est efficace. C'est peut-être bon pour une étude, et encore, mais ce n'est pas ce qui va se passer dans la vie réelle.

D'autre part, il y avait une deuxième chose concernant les critères dans ces études. Dans l'étude MOMENTUM, il y avait l'interdiction de donner d'autres traitements classiques de la splénomégalie. On sait que ce sont beaucoup de traitements qui ont une efficacité partielle, mais par exemple, on ne pouvait pas donner ou on devait interrompre les injections d'érythropoïétine chez ces patients, ce qui m'a un peu contrariée.

Sur la diapositive suivante, si on discute l'accès précoce, je ne reviendrai pas sur le fait que c'est une maladie qui est à l'évidence grave et invalidante. Elle est surtout débilitante à cause des symptômes inflammatoires et des symptômes généraux qui rendent la vie des patients très difficile.

Il n'y a pas de traitement approprié. Je ne vais pas revenir en détail dessus parce que cela a très bien dit par Monsieur Drevon. On a un ensemble de médicaments, soit pour réduire la prolifération cellulaire et la splénomégalie myéloïde, comme l'HYDREA, la radiothérapie splénique, soit pour lutter contre l'anémie, donc il y avait les androgènes et l'érythropoïétine — les androgènes ne sont quasiment plus utilisés —, les signes inflammatoires, avec la prednisone, le lénalidomide, l'interféron alfa, mais en fait aucun de ces médicaments n'a été évalué et n'a l'AMM au sens classique du terme. Par contre, ils sont toujours utilisés. Ce sont des médicaments qui sont utilisés en pratique et parfois, d'ailleurs, associés.

On a donc deux anti-JAK qui sont approuvés, qui se ressemblent beaucoup au niveau de l'efficacité, avec des toxicités un peu différentes et c'est vrai que quand on arrive à un échec des anti-JAK, actuellement c'est une maladie qui n'a pas de traitement efficace et il y a donc un besoin thérapeutique évident. On pourrait donc dire qu'au stade où l'indication est proposée, comme c'est un peu flou dans l'indication, puisque c'est après échec des anti-JAK donc on ne sait pas si c'est en deuxième ou plutôt troisième ligne, c'est sûr qu'il n'y a pas de traitement approprié à ce moment.

Maintenant, le traitement est-il innovant ? Comme vous l'avez vu, l'indication place ce traitement comme recours pour des patients en échec ou intolérants après anti-JAK et qui présentent une anémie modérée à sévère.

Si l'on considère l'activité anti-JAK du momélotinib en deuxième ligne sur les symptômes inflammatoires de la splénomégalie myéloïde et sur la splénomégalie, on a dans l'étude MOMENTUM une efficacité significative qui est démontrée sur les signes inflammatoires généraux, ce qui était l'objectif principal, mais dans une étude où le comparateur n'est pas pertinent pour moi puisqu'on sait bien que les androgènes n'ont aucune chance d'avoir une efficacité significative sur les éléments inflammatoires. Cela revient donc plus ou moins à avoir randomisé contre placebo.

Dans l'étude SIMPLIFY-2, on n'a pas observé d'efficacité puisque dans cette étude, soit les patients continuaient le ruxolitinib soit ils avaient le momélotinib et finalement, on n'a pas eu de différence sur la régression de la splénomégalie, qui était l'objectif principal. Il y avait 6 % dans un bras et 7 % dans un bras de réduction de la splénomégalie.

Sur les signes de la maladie, on n'a donc pas beaucoup d'efficacité pertinente. On ne l'a que lorsqu'on utilise un comparateur qui n'est pas pertinent. Maintenant, si l'on considère quand même l'efficacité du momélotinib sur l'anémie, puisque c'est quand même ce qui est revendiqué tout au long du dossier pour l'ajout du momélotinib par rapport aux anti-JAK2, il y aurait une efficacité sur l'anémie. Effectivement, plus de 50 % des patients inclus dans les deux études SIMPLIFY-2 et MOMENTUM étaient dépendants des transfusions et avaient une anémie. Dans l'étude MOMENTUM — c'est là où le choix du danazol sur ce critère-là pourrait à la rigueur être justifié puisqu'on sait que les androgènes agissent sur l'anémie — c'est pourquoi le CHMP avait demandé au laboratoire de rajouter l'indépendance transfusionnelle comme co-critère principal pour l'étude MOMENTUM.

L'analyse, Sylvie va en reparler, a montré des différences avec 30 % d'indépendance transfusionnelle à la semaine 24 dans le groupe momélotinib versus 20 % dans le groupe danazol. C'est une différence qui n'est pas significative avec un test de supériorité mais qui est significative avec un test de non-infériorité, mais ce qui pose question, et dont Sylvie discutera, c'est la robustesse de la démonstration de cette différence sur l'indépendance transfusionnelle avec ce test.

Dans l'étude SIMPLIFY 2, l'indépendance transfusionnelle faisait partie des objectifs secondaires. Comme cela vous a été dit, l'objectif principal n'a pas été atteint et de ce fait, on ne peut pas analyser statistiquement l'indépendance transfusionnelle.

Le dernier critère, c'est « le traitement ne peut être différé ». Il faut savoir que la splénomégalie myéloïde est une maladie grave mais d'évolution essentiellement chronique, en dehors de la transformation en leucémie aiguë qui fait évidemment passer cette maladie en maladie aiguë. Sinon, c'est une maladie chronique. On a plusieurs autres traitements qui sont mis en œuvre en pratique clinique pour essayer de contrôler les symptômes et de plus, en l'absence d'une démonstration robuste de l'innovation thérapeutique comme c'est le cas avec le momélotinib, je considère que le traitement peut être différé.

En conclusions, compte tenu des éléments apportés par le dossier, l'autorisation d'accès précoce ne paraît pas justifiée, essentiellement sur la non-évidence de l'innovation apportée par ce troisième anti-JAK qui n'est pas très différent des premiers, qui n'a jamais vraiment montré de supériorité dans les effets, y compris SIMPLIFY 1 et qui donc, à mon sens, puisque

l'étude MOMENTUM qui était une étude de vraie vie n'a rien montré, n'apportera pas à l'évidence un bénéfice pour les patients.

C'est tout ce que je voulais dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai préparé des diapositives. J'ai fait une animation qui est tombée à l'eau, mais ce n'est pas grave. Nous allons aller vite. La multiplicité des risques, liée au fait qu'il y ait deux co-critères de jugement et qui peut conduire à une inflation du risque alpha de faux positif, a été prise en compte par une hiérarchie puisque le protocole prévoyait qu'on ne teste l'effet sur la proportion de sujets avec une indépendance transfusionnelle que si l'effet était démontré sur le premier co-critère, c'est-à-dire sur le taux de réponse, ce qui a été le cas. Cela a été fait correctement.

En revanche, le protocole prévoyait que s'il n'y avait pas de différence sur le second, on pouvait tester la non-infériorité. C'est inhabituel, mais c'est possible et d'ailleurs l'EMA avait écrit une guideline là-dessus, sur que faire lorsqu'on veut switcher sur des objectifs différents. Généralement, c'est dans l'autre sens, c'est la non-infériorité qui conduit après à vouloir tester, une fois qu'elle est démontrée, une supériorité.

Le problème de ce qu'ils ont fait et qui me pose problème, c'est premièrement le choix de la marge de non-infériorité. Ils l'ont défini comme 80 % de l'effet du bras contrôle, mais d'habitude, l'effet du bras contrôle est évalué par rapport à son effet versus un placebo. Là, c'est évalué par le pourcentage de réponses observées, qui était de 20 %.

Ils ont multiplié 0,8 fois la proportion dans le bras DAN. Ils ont exprimé les résultats sous la forme de la variabilité de cette marge. En plus elles sont ajustées, ce ne sont pas les proportions brutes puisque dans l'intervalle de confiance de la différence, même pour le test de supériorité, on a 9,80 alors que 20 moins 30, autant que je comprends, cela fait 10 %.

Ce qui est très inhabituel, c'est que d'habitude, quand vous faites un test de non-infériorité, c'est le même intervalle de confiance. On fait l'intervalle de confiance de la différence entre les deux taux de réponse et on regarde si la borne inférieure ou supérieure, selon le sens du critère, selon qu'il est péjoratif ou positif, fait partie ou non de l'intervalle de confiance. Ils ont fait autrement. D'abord, l'intervalle de confiance donnée n'est pas l'intervalle de confiance de la différence. Pour moi, c'est l'intervalle de confiance de la marge de non-infériorité, qu'ils ont calculé en plus de manière très étrange. C'est le premier point que je trouve surprenant.

En plus, il y a d'autres problèmes. Comme le rappelle ce document de l'EMA, quand on veut switcher d'un objectif de supériorité en non-infériorité, ce qui pose problème c'est d'abord la population testée. Là, elle est en ITT alors que c'est une situation qui favorise la démonstration de la non-infériorité, donc on devrait avoir aussi une évaluation sur une population per protocole sans déviation. Bien sûr, je remets à la fin le fait que le comparateur est censé avoir un intérêt puisque c'est sur ce comparateur qu'on vérifie la non-infériorité.

Je pense qu'au total, cette signification statistique soi-disant de démonstration de non-infériorité me semble extrêmement fragile et remise en question, notamment du fait de ce

choix de cette borne qui est calculée très bizarrement et sur un comparateur qui en plus pose question, comme cela a été rappelé. De fait, tous les tests qui suivent dans la hiérarchie des critères secondaires, à mon avis, ne sont pas faciles à interpréter.

J'ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tous. Nous passons aux questions. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour vos trois rapports qui sont très clairs. On comprend bien que dans la myélofibrose, le besoin médical est assez hétérogène en fonction des patients. Certains patients sont plutôt gênés par leur splénomégalie ou leurs signes généraux et d'autres, ou les mêmes d'ailleurs, ont des cytopénies, avec les anti-JAK et notamment le ruxolitinib qui ont un effet sur la splénomégalie et les signes généraux mais qui ont une tendance à aggraver les cytopénies et notamment l'anémie, avec une nécessité souvent de diminuer les doses.

Sait-on quelle était la posologie de ruxolitinib à l'entrée dans SIMPLIFY-2 ou avant le wash-out dans MOMENTUM ? En gros, est-ce que cet échec du ruxolitinib, même si j'ai bien compris qu'il n'y avait pas de critère de définition, était plutôt lié au fait que les patients étaient cytopéniques sous ruxolitinib, ce qu'on voit vraiment assez souvent dans la vie courante - et quand ils sont cytopéniques, on diminue voire on arrête le ruxolitinib -, ou est-ce que c'était un échec de contrôler les signes généraux et la splénomégalie à dose maximale ?

Après, je suis totalement d'accord quand même sur la difficulté à interpréter ces résultats, en sachant qu'il y avait quand même ce wash-out qui n'est pas fait dans la vie courante, et l'exclusion de l'EPO dans MOMENTUM qui est difficile à comprendre.

Ma deuxième question, c'est que l'idée est peut-être que le momélotinib est moins toxique pour l'érythropoïèse, mais je ne comprends pas l'idée d'évaluer cette moindre toxicité sur l'érythropoïèse uniquement sur la dépendance transfusionnelle en sachant qu'il y en a la moitié qui ne sont pas dépendants des transfusions et que les guidelines préconisent quand même d'évaluer la réponse sur l'anémie sur des critères notamment du groupe de travail sur les néoplasies myéloprolifératives, sur un critère d'hémoglobine avec une réponse érythroïde qui correspond à une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à deux grades pour les patients qui ne sont pas dépendants des transfusions.

Là, je n'ai pas trouvé d'évaluation de cette éventuelle moindre toxicité sur l'érythropoïèse. Avez-vous la réponse ?

Après, je suis assez d'accord avec l'évaluation des deux experts, il y a pas mal de questions persistantes sur la présomption d'innovation, je trouve.

M. le Pr COCHAT, Président.- Qui veut répondre ? Monsieur Drevon ? Sylvie ?

M. le Pr DREVON.- Le critère de transfusion ne me semblait pas mal, pour répondre à ta dernière question, parce que c'est ce qui impacte les patients. Quand on voit la population de patients, dans les deux études, il y en a très peu qui sont en indépendance transfusionnelle, donc ce sont des patients qui ont besoin de transfusions.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je croyais que c'était la moitié. Non ?

M. le Pr DREVON.- Non. Je n'ai plus le chiffre.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'était plus de 50 % qui étaient dépendants des transfusions à la fois dans MOMENTUM et SIMPLIFY.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Pourquoi ne pas avoir pris que des patients qui étaient dépendants des transfusions si le critère de réponse était l'obtention d'une indépendance transfusionnelle, ou alors avoir un critère sur l'anémie au moins pour les patients qui étaient indépendants des transfusions lors de l'entrée dans l'étude ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- En fait, plus de 50 % étaient dépendants des transfusions, ce qui prouve qu'ils étaient anémiques, et plus de 50 % avaient moins de 8 grammes d'hémoglobine, donc c'est vrai qu'ils étaient gravement anémiques. C'est sûr qu'ils ont pris des patients qui étaient gravement anémiques dans les deux études, à la fois MOMENTUM et SIMPLIFY-2.

Sur les critères de réponse, en ce qui concerne l'anémie et les transfusions, ils mettent une kyrielle de critères. Cela peut être l'indépendance transfusionnelle qui est définie comme dans les 12 dernières semaines avant l'évaluation, donc arrivés à mi-parcours puisqu'ils étaient traités pendant 24 semaines.

Ensuite, ils mettent le nombre de transfusions reçues en lissant sur les 24 semaines pour faire une espèce de moyenne, etc. Ils mettent beaucoup de moyens d'explorer ce truc-là, mais c'est vrai que ce qu'ils ont choisi comme critère principal dans l'étude MOMENTUM, c'est l'indépendance transfusionnelle à la semaine 24. C'est ce qui a été choisi en concertation avec l'EMA.

Sur la réduction du ruxolitinib, effectivement, il pouvait y avoir une réduction du ruxolitinib avant l'inclusion, mais je ne sais pas la proportion. Je ne sais pas combien de patients avaient ruxolitinib à pleine dose et combien avaient déjà dû réduire leur dose de ruxolitinib parce qu'il y avait une toxicité. Tu as trouvé ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est dans MOMENTUM. On avait environ un quart des patients qui avaient moins de 20 milligrammes deux fois par jour. Pour le fédératinib, c'est un peu plus compliqué à prendre en compte puisque dans l'étude MOMENTUM, je crois qu'il y avait à peine 5 % des patients qui avaient été biexposés au ruxolitinib et au fédératinib. Pour le ruxolitinib, on a un quart des patients qui étaient à moins de 20 milligrammes deux fois par jour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Je suis désolé, nous avons beaucoup de retard. Serge et Hugues, et ensuite nous arrêtons, nous prenons des questions rapides si possible avec des réponses rapides.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir si dans le dossier, puisqu'ils demandent un accès précoce en troisième ligne, nous avons des données sur la troisième ligne.

J'ai une deuxième question courte. Finalement, si je comprends bien, le design de ces études, c'est que dans le bras comparateur on n'avait jamais le meilleur traitement qui peut être ciblé sur les trois grandes strates, c'est-à-dire les symptômes, la splénomégalie et l'anémie. Je voulais savoir si dans la vie réelle, il n'y avait pas une association des anti-JAK avec soit le danazol, soit l'EPO.

M. le Pr DREVON.- Je n'ai pas entendu la première question. Pour la deuxième question, est-ce qu'on fait une association ? Oui, on le fait en général, et c'est vrai que c'est un problème de ne pas avoir mis d'EPO dans l'étude. Je n'avais pas retrouvé l'information, mais il n'y avait pas d'EPO possible. On associe en général anti-JAK + EPO. On fait un peu de la cuisine en fonction des symptômes du patient.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour la première question, Serge, il n'y a pas de traitement de référence en troisième ligne de toute façon.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un peu là-dessus que je voudrais revenir puisque ce n'est pas clair pour moi s'il existe dans cette indication revendiquée des traitements appropriés ou pas. J'ai l'impression qu'en pratique, on ne donne pas de placebo au patient, il y a quand même des traitements qui sont donnés éventuellement hors AMM et qui existent, qui ont peut-être un certain niveau de preuve. Ce n'est pas bien clair pour moi. Pouvez-vous nous préciser ce point ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je peux essayer de te répondre. Il y a des tas de traitement, y compris la radiothérapie splénique, mais il faut voir que c'est une maladie rare, les patients à ce stade sont quand même très affaiblis donc les indications sont difficiles à poser, elles se font un peu à la carte, mais il y a un ensemble de traitements.

Maintenant, des traitements étudiés et validés correctement, non, il n'y en a pas. Il n'y a pas eu d'étude contrôlée radiothérapie versus non-radiothérapie ou des choses comme ça. En troisième ligne, si tu veux, c'est un peu du bidouillage thérapeutique à la carte sans rien de bien formel. Si on demande s'il y a un traitement alternatif prouvé après des études contrôlées ou une pratique avec des références bien claires, non. Il n'y a pas de traitement qui soit un bon comparateur approprié.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Le fédératinib en deuxième ligne, ils n'avaient qu'une phase 2, si je me rappelle bien. Là, il faut quand même reconnaître qu'ils ont fait une étude de phase 3 en échec de ruxolitinib. C'est la première étude de phase 3 en échec de ruxolitinib, il me semble.

Un chef de projet, pour la HAS.- Après, fédératinib va arriver avec des études de phase 3, je crois. Les résultats sont attendus pour 2024 ou 2025. Ce sont les études FREEDOM et FREEDOM-2.

FREEDOM-2, ce serait versus le meilleur traitement disponible chez les patients précédemment traités par ruxolitinib. Les résultats sont attendus pour le Q3 2024, semble-t-

il, mais actuellement, l'utilisation de fédératinib en échec au ruxolitinib n'est basée que sur une étude de phase 2 non comparative, Étienne, effectivement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Merci Monsieur Drevon, pour votre présentation et vos réponses à nos questions et bonne journée.

(Monsieur le Docteur Louis Drevon quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires résiduels ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour répondre à ce que vient de dire Etienne, c'est vrai qu'ils ont fait même trois études randomisées avec ce produit. Ils ont fait une étude en échec de ruxolitinib mais en fait ils en ont fait deux et les deux sont complètement contradictoires. Tout tient au comparateur et au wash-out.

Quand ils se trouvent dans SIMPLIFY-2 à avoir continué le ruxolitinib ou bien avoir mis du momélotinib sans faire cette opération de wash-out, cela me questionne parce que cela veut dire que tu arrêtes un traitement, tu regardes monter les symptômes inflammatoires, tu regardes grossir la rate, et là tu viens avec un traitement dont tu sais, puisque c'est un anti-JAK, qu'il va provoquer quelque chose. Ça, c'est MOMENTUM. Là, tu observes un effet significatif par rapport au danazol. On sait très bien que le danazol ne marche pas sur les symptômes de la splénomégalie myéloïde mais quand tu es dans la vraie vie comme dans SIMPLIFY-2 ou que tu changes de traitement, c'est ce qui me perturbe.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis 100 % d'accord avec ton analyse.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- En pratique, je ne sais pas ce que ce médicament va ajouter. En général j'aime bien défendre les nouveaux médicaments mais là, je n'arrive pas à le voir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je reviens sur les comparateurs très rapidement. Est-ce que l'EPO, tout simplement, n'est pas un comparateur pertinent, en tout cas pour le symptôme d'anémie ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Plutôt que le danazol, cela aurait été plus moderne, tant qu'à faire, de le comparer avec un produit qui marche dans l'anémie. Cela aurait été plus logique.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a donc des comparateurs pertinents, peut-être pas pour les symptômes généraux, mais en tout cas pour l'anémie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'allais poser la même question que Hugues. Je propose que nous passions au vote. Comme il y a beaucoup de questionnements sur le dossier, je propose que nous passions directement au vote des quatre critères plutôt que de faire un vote global, compte tenu de notre retard. Merci de voter, chacun, sur les quatre critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants pour ce vote. Pour le premier critère, il y avait 21 voix favorables. Pour le deuxième critère sur l'absence de traitement approprié, il y avait 16 voix contre et 8 voix favorables. Sur le critère de présomption d'innovation, vous étiez 21 voix contre. Enfin, sur le dernier critère, à savoir que le traitement ne peut pas être différé, vous étiez 21 voix contre. C'est donc un refus d'accès précoce sur trois critères.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.